

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: BBI



Stáňa Benešovská

Vliv psychosociálního a emocionálního stresu na růst a vývoj dítěte
The impact of psychosocial and emotional stress on child growth and development

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Praha, 2020

Poděkování

„Především bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. za ochotu, vstřícnost a odborné rady při vypracovávání mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat rodině za podporu při studiu.“

„Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré informační zdroje a literaturu. Tato práce ani žádná její část nebyla použita k získání jiného akademického titulu.“

V Praze, 2020

.....
Stáňa Benešovská

Abstrakt

Chronická expozice stresu u člověka vyvolává stresovou reakci organismu. Ta má za úkol udržet homeostázu a uchránit tělo před poškozením. Stres prokazatelně negativně ovlivňuje nervové a endokrinní regulační mechanismy. Bližší pozornost je věnována vlivu na reprodukční, tyreoidální a somatotropní osu. Cílem této práce je shrnout vliv psychosociálního a emocionálního stresu na postnatální růst a vývoj dítěte a popsat patofyziologické procesy s ním spojené.

Klíčová slova

Stres, růst, stresová reakce organismu, psychosociální stres, psychosociálně malá postava

Abstract

Chronic exposure to stress in humans causes a stress response in the body. Its task is to maintain homeostasis and protect the body from damage. Stress has been shown to adversely affect nervous and endocrine regulatory mechanisms. Closer attention is paid to the effect on the reproductive, thyroid and somatotrophic axis. The aim of this work is to summarize the basic knowledge about the impact of psychosocial and emotional stress on the postnatal growth and development of the child and describe the related pathophysiological processes.

Key words

Stress, growth, stress response, psychosocial stress, psychosocial short stature

Obsah

Seznam zkratk	1
1 Úvod	2
2 Co je to stres?	3
2.1 Stresová reakce organismu	3
2.1.1 Působení kortizolu	5
2.2 Interakce stresové reakce organismu s dalšími komponentami CNS	5
2.2.1 Dopaminergní systém	6
2.2.2 Komplex amygdala – hypokampus	6
2.2.3 POMC neuronový systém	6
2.3 Interakce osy HPA s endokrinními osami	6
2.3.1 Reprodukční osa	6
2.3.2 Růstová osa	7
2.3.3 Tyreoidální osa	8
2.3.4 Růstová osa a ghrelin	10
3 Vliv psychosociálního a emocionálního stresu/deprivace na růst a vývoj dítěte	12
3.1 Historie	12
3.2 Definice pojmu psychická deprivace	13
3.3 Vliv psychické deprivace na somatický vývoj dítěte	14
3.4 Syndrom psychosociálně malé postavy	14
3.4.1 Mechanismus způsobující růstovou retardaci u PSS	15
3.4.1.1 Malnutrice	15
3.4.1.2 Teorie spojované s růstovou retardací u PSS II. typu	16
3.4.2 Catch-up růst u dětí s PSS	17
4 Kazuistika PSS	18
5 Závěr	20
6 Seznam použité literatury	21
7 Internetové zdroje	25

Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AP-1	aktivační protein 1
AVP	arginin - vasopresin
CNS	centrální nervový systém
CRH	kortikoliberin
CRH	kortikotropin uvolňující hormon
FSH	folikulostimulační hormon
GH	růstový hormon
GHBP	vazebný protein pro růstový hormon
GHR	receptor pro růstový hormon
GHRH	růstový hormon uvolňující hormon
GHRH-R	receptor pro růstový hormon uvolňující hormon
GHS-R	sekretagogy růstového hormonu
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
GR	glukokortikoidní receptory
HPA	hypotalamus - hypofýza - nadledviny
HPP	hyperphagic short stature
IGF-1	inzulínu podobný růstový faktor - 1 (insulin like growth factor)
IGFBP-3	inzulínu podobný růstový faktor vázající protein 3
LC-NE	locus coeruleus - norepinefrin
LH	luteinizační hormon
MAPK	mitogenem aktivovaná protein kináza
NFκB	nukleární faktor kappa B
NPY	neuropeptid Y
PI3-K	fosfoinositid-3 kináza
POMC	proopiomelanokortin
PSS	psychosociálně nízká postava (psychosocial short stature)
SAM	sympato-adreno-medulární osa
STS	somatostatin
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TRH	tyreotropin uvolňující hormon
TRβ	tyreoidální receptor beta
TSH	tyroideu stimulující hormon
α-MSH	melanocyty stimulující hormon

1 Úvod

Růst a vývoj dítěte je velmi komplexní děj. Je vizitkou celkového zdraví jedince. Působí na něj nejen vnitřní, ale i vnější vlivy. K vnitřním řadíme především genetický růstový potenciál. Ten determinuje růst až z osmdesáti procent. K vnějším vlivům patří socioekonomická úroveň společnosti a dané rodiny, dostupnost a kvalita lékařské péče, zdravotní stav dítěte, výživa a dále pak faktory životního stylu – zejména pohyb, délka spánku a emoční pohoda.

Jedním z negativních faktorů ovlivňujících růst je stres. Je spouštěčem mnoha patologických stavů jak u dětí, tak i dospělých. Po setkání se stresorem tělo spouští takzvanou stresovou reakci organismu. Ta má za úkol udržet homeostázu a uchránit tělo před poškozením. Chronická expozice stresu prokazatelně ovlivňuje nervové i endokrinní regulační mechanismy.

V posledních letech se mnoho studií věnovalo psychosociálnímu stresu, který vychází z nenaplněných psychických a sociálních potřeb. Jejich vliv na růst a vývoj dítěte je nezanedbatelný. Syndrom psychosociálně malé postavy „Psychosocial short stature“ je dnes oficiální diagnózou. Týká se hlavně dětí vyrůstajících v citově nehostinném domácím prostředí a dětí v kojeneckých ústavech a dětských domovech. Cílem této práce je shrnout aktuální poznatky o vlivu psychosociálního a emocionálního stresu na růst a vývoj dítěte, popsat fyziologické mechanismy působení stresorů v organismu a zmapovat patofyziologické procesy jimi způsobené.

2 Co je to stres?

Slovo stres má v dnešní době mnoho významů. Nejčastěji se používá ve smyslu nátlaku, pocitu vypětí, které je způsobené jak vnitřními, tak vnějšími faktory. Běžně se ale užívá i při vzniku fyzické rány, bolesti, strachu, nedostatku zdrojů, změně prostředí a podobně. Jedno mají všechny tyto situace společné – narušují stálost vnitřního prostředí organismu, který stres zažívá.

Zásadní vliv na definici stresu měl ve druhé polovině 20. století endokrinolog Hans Selye, na kterého poté navázalo mnoho následovníků. Popsal stres jako nespecifickou reakci těla na jakýkoliv požadavek, který je na něj kladen (Selye 1973). Zároveň ale upozornil, že stres není pouhá nervová tenze, jelikož můžeme stresové reakce pozorovat i u nižších živočichů bez nervového systému a dokonce i u rostlin.

Působení stresorů nemá, jak by se mohlo zdát, jen negativní dopady. Organismy jsou stresovány při běžných denních aktivitách. Na základě toho tělo poskytne nezbytnou energii pro provedení úkolu a zachování života (Selye 1973). Kdyby na organismy nepůsobily žádné takové faktory, neměly by důvod se zdokonalovat jak ve smyslu ontogenetickém, tak fylogenetickém. Stres lze rozdělit na pozitivní a motivující eustres a negativní distres (Selye 1956).

Později Ulrich-Lai a Herman (2009) definovali stres z fyziologického pohledu jako aktuální nebo očekávané narušení homeostázy nebo duševní pohody. Biologicky je stres definován jako narušení rovnováhy mezi živým organismem a jeho prostředím, které má vliv na endokrinní systém jedince (Ranabir a Reetu 2011).

2.1 Stresová reakce organismu

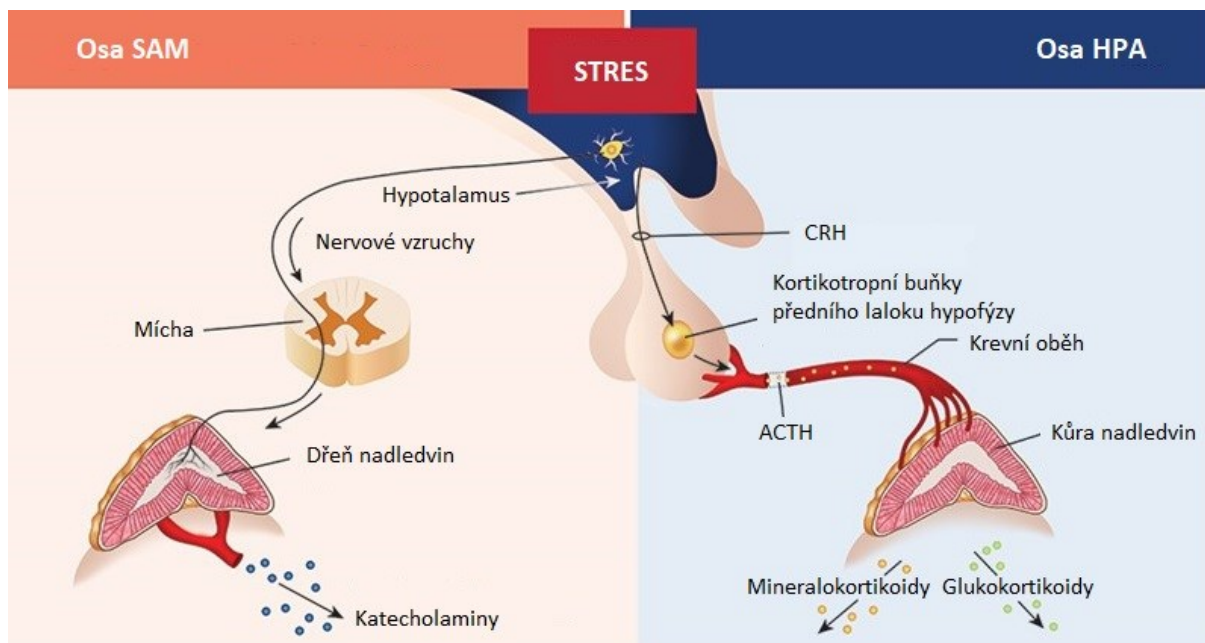
Stresová reakce je komplex neuronálních, endokrinních a behaviorálních odpovědí, které mají za úkol organismus uchránit před vlivy stresorů (Ulrich-Lai a Herman 2009). Tělo se stresu automaticky brání. Spouští řadu mechanismů, které mají za úkol zamezit vzniku škod či dokonce smrti. Tomuto procesu říkáme alostáza. Je to snaha organismu adaptovat se na potencionální hrozby a změny v jeho prostředí (stresory) ve snaze udržet si homeostázu a přežít (Peters a Mcewen 2012).

Při setkání se stresorem reaguje jako první sympato-adreno-medulární osa (SAM). Tu řídí sympatická část autonomního nervového systému. Adrenergní jádra hypotalamu začínou

vyšlákat impulzy, které vedou k sekreci acetylcholinu pregangliovými neurony, které inervují dřeň nadledvin. Ta začne pomocí několika enzymatických reakcí z tyrosinu vytvářet katecholaminy jako je adrenalin, noradrenalin a dopamin (Ulrich-Lai a Herman 2009). Díky tomu se během několika sekund adaptuje fyziologický stav organismu. Adrenalin zapůsobí na srdce prostřednictvím β – receptorů pozitivně chronotropně a inotropně. Noradrenalin způsobí vazokonstrikci na periferiích a kolem gastrointestinálního traktu, čímž zvýší krevní tlak. Tyto změny umožňují použít takzvanou „fight or flight“ strategii (útoč nebo uteč) (Jansen et al. 1995; Mack et al. 2013).

O několik desítek minut později se aktivuje osa hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA). K aktivaci paraventriculárního jádra hypotalamu může dojít dvěma způsoby – hyperaktivitou sympatiku nebo přenesením stresové informace ze senzoryckých vstupů. Paraventriculární jádro začne vyplavovat kortikoliberin (CRH) a arginin-vasopresin (AVP) do hypofyzárního portálního oběhu, který vede krev k buňkám předního laloku hypofýzy. Ten začne produkovat adrenokortikotropní hormon (ACTH), který je krevním řečištěm dopraven do kůry nadledvin, kde zvyšuje syntézu a produkci glukokortikoidů (kortizol, kortikosteron, kortizon), které regulují metabolismus glukózy a mineralokortikoidů (aldosteronu), které ovlivňují hospodaření s vodou a minerály. Vyplavené glukokortikoidy působí také negativní zpětnou vazbou na hypotalamus a probíhající stresovou reakci inhibují, aby nedošlo k vyčerpání zdrojů (Ulrich-Lai a Engeland 2005).

K vyplavování CRH a AVP dochází i během klidového režimu bez stresu. Jejich hladiny jsou ale výrazně nižší. Křivka vyplavování má pulzní charakter s frekvencí asi dvou až tří sekrečních epizod za hodinu. Je ovlivněna denní dobou (tělo reaguje na vystavení světlu), příjmem potravy a fyzickou aktivitou (Tsigos a Chrousos 2002). Arginin – vasopresin má svou fyziologickou funkci v ledvinách. Umožňuje zvýšený prostup vody skrz buňky distálních tubulů a sběrných kanálků a tím zvyšuje její retenci v těle. Díky tomu se moč koncentruje a snižuje se její objem. AVP tak pomáhá tělu udržovat vodní bilanci (Knepper, Kwon, a Nielsen 2015).



Obrázek 1. Schéma stresové odpovědi organismu pomocí sympatiku a HPA osy. Upraveno dle Guiliams (2015) – URL1.

2.1.1 Působení kortizolu

Kortizol je steroidní hormon, který působí pleiotropně. Krví je po těle přenášen navázaný na protein transkortin. Je detekován glukokortikoidními receptory (GR) v cytoplazmě buněk. Má katabolické účinky a zvyšuje glykémii. Tím se snaží tělu poskytnout zdroje pro vyřešení stresové situace. Pro udržení stability působí negativní zpětnou vazbou na sekreci ACTH a CRH. Dále působí protizánětlivě. Inhibuje v cytoplazmě transkripční faktory jako je nukleární faktor kappa B (NFκB) a aktivační protein-1 (AP-1). Tím je znemožněna syntéza zánětlivých cytokinů (Charmandari et al. 2005). Kortizol působí také imunosupresivně. Podává se například pacientům před transplantací jako prevence odmítnutí darované tkáně nebo pacientům s autoimunitním onemocněním (De Bosscher, Vanden Berghe, a Haegeman 2000). Negativní účinek má však na reprodukční schopnost jedince. Má inhibiční efekt na neurony produkující gonadotropin uvolňující hormon (GnRH), který způsobuje uvolnění luteinizačního hormonu (LH) a folitropinu (FSH). Tyto hormony stimulují tvorbu gamet a produkci steroidů. Kortizol také snižuje citlivost gonád na LH a FSH (Charmandari et al. 2005; Romero a Butler 2007).

2.2 Interakce stresové reakce organismu s dalšími komponentami CNS

Stresová reakce ovlivňuje tři důležité komponenty CNS: dopaminergní systém, komplex amygdala – hypokampus a proopiomelanokortin (POMC) neuronový systém. Tyto tři

komplexy jsou během stresu aktivovány za účelem regulace stresové reakce (Charmandari et al. 2005).

2.2.1 Dopaminergní systém

Během stresu se aktivuje mezokortikální a mezolimbická projekce dopaminergního systému. Mezokortikální projekce se skládá z dopaminergních neuronů ventrálního tegumenta. To vysílá projekce do prefrontálního kortexu a je zapojeno do předvídavých jevů a kognitivních funkcí. Mezokortikální projekce je také spojována s inhibicí stresového systému (Diorio, Viau, a Meaney 1993).

Mezolimbická projekce se také skládá z dopaminergních neuronů ventrálního tegumenta. To ale v tomto případě inervuje *nucleus accumbens*, který hraje klíčovou roli při pocitech motivace, odměny a trestu jedince (Diorio, Viau, a Meaney 1993).

2.2.2 Komplex amygdala – hypokampus

Komplex amygdala – hypokampus je aktivován při stresu vzestupnými katecholaminergními neurony mozkového kmene, glukokortikoidy ale i vnitřními emocionálními stresory, jako je strach, který vzniká v amygdale. (Gray 1991) Aktivace amygdaly je důležitá pro emocionální analýzu stresoru. Amygdala dokáže přímo stimulovat obě osy stresové odpovědi (tj. osu SAM a HPA) a mezokortikolimbický dopaminergní systém jako odpověď na emocionální stres (Charmandari et al. 2005).

2.2.3 POMC neuronový systém

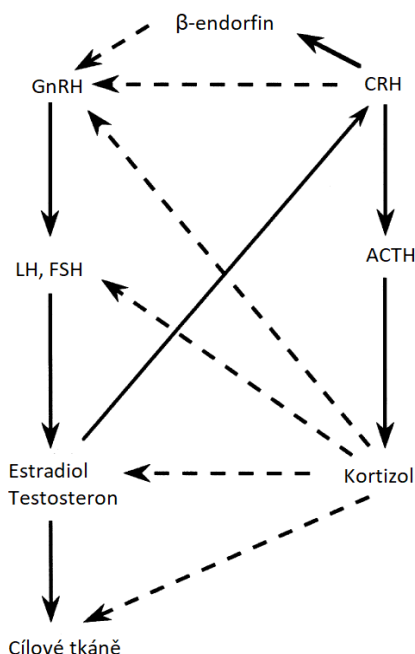
Neurony tvořící prekursorový polypeptid POMC jsou inervovány a zároveň inervují *locus coeruleus* – norepinefrinový systém (LC-NE) a CRH/AVP produkující neurony (Nikolarakis et al. 1986). Stresová reakce organismu aktivuje deriváty POMC, jako je například melanocyty stimulující hormon (α -MSH), který hraje důležitou roli při regulaci chuti k jídlu. Dále β -endorfin, přirozený opioidní peptid, který inhibuje obě osy stresové odpovědi organismu a má analgetické účinky (Calogero et al. 1988).

2.3 Interakce osy HPA s endokrinními osami

2.3.1 Reprodukční osa

Při vystavení stresu kortikoliberin inhibuje sekreci gonadotropin uvolňujícího hormonu, a to přímo nebo pomocí derivátu POMC- β -endorfinu. Glukokortikoidy mají inhibiční efekt na produkci GnRH v hypotalamu, gonadotropní buňky hypofýzy a gonády činí rezistentní k jejím hormonům (LH, FSH). Následkem toho dochází u žen k amenorhee a u

mužů ke snížení hladiny testosteronu (Rivier et al. 1986). Estrogeny mají přímý stimulační efekt na expresi CRH genů. To vysvětluje rozdílné reakce na stres u obou pohlaví (Chrousos 1997).



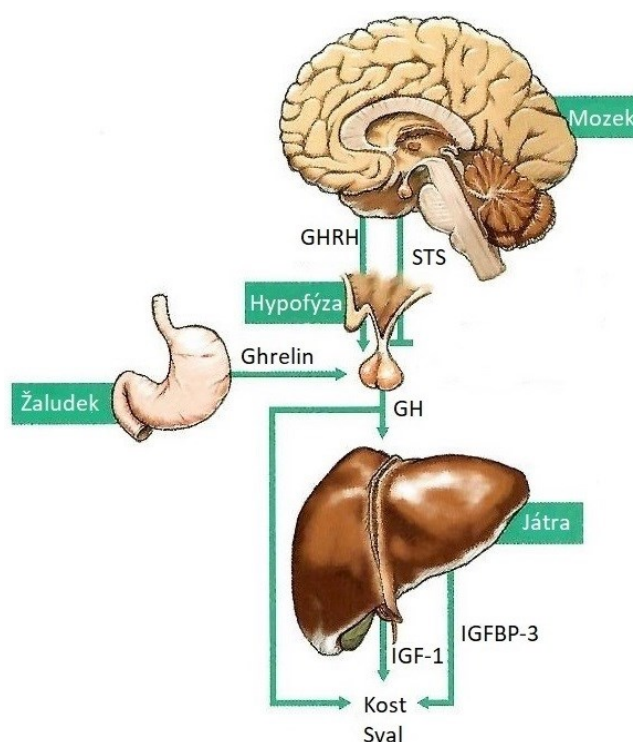
Obrázek 2. Interakce mezi reprodukční osou a HPA osou. Upraveno dle Chrousos (1997).

2.3.2 Růstová osa

Somatotropní osa je hlavním regulátorem postnatálního růstu. Podléhá genetickému růstovému potenciálu, který je vyjádřen výškou rodičů. Růstová osa GH-IGF-1 začíná v hypotalamu, kde vznikají dva peptidy ovlivňující růstový hormon (GH) – somatokrinin (GHRH) stimulující produkci a uvolňování růstového hormonu a somatostatin (STS), který jeho sekreci inhibuje. GHRH se váže na receptory (GHRH-R) v hypofýze a zvyšuje transkripci genu pro růstový hormon pomocí zvýšení hladiny cAMP. Somatostatin reaguje na vysoké hladiny GH negativní zpětnou vazbou a blokuje stimulaci GHRH a zároveň způsobuje hyperpolarizaci somatotropních buněk hypofýzy. Třetím peptidem ovlivňujícím GH je ghrelin, který vzniká hlavně v žaludku a má také stimulační účinky – viz dále (Anderson a Scanes 2012). Růstový hormon je transportován krevním řečištěm z hypofýzy a váže se na receptory (GHR) v játrech. Zde spouští aktivaci s receptorem asociované Janus kinázy 2 (JAK 2), což dále aktivuje STAT proteiny (z ang. "Signal Transducer and Activator of Transcription"), které mají duální roli přenašečů signálu a transkripčních faktorů (Robson et al. 2002; Vesterlund, Zadjali, a Persson 2011). Díky tomu dojde k přenesení signálu z GHR skrz fosforylační kaskádu do

buněčného jádra, kde se spustí exprese genu pro IGF-1 (insulin-like growth factor 1) a IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3), který výrazně zvyšuje stabilitu a jeho plazmatický poločas. IGF-1 umožňuje růst svalové a kostní tkáně pomocí aktivace dvou signálních řetězců: aktivační dráhy fosfoinositid-3 kinázy (PI3-K) a aktivační dráhy MAPK kinázy. Růstový hormon také přímo působí stimulačně na osteoblasty a chondrocyty a podporuje mineralizaci kosti (Mackie, Tatarczuch, a Mirams 2011).

Dlouhodobá aktivace osy HPA vede k supresi sekrece růstového hormonu a glukokortikoidy indukované inhibici působení IGF-1 a dalších růstových faktorů na cílové tkáně (Burguera et al. 1990). Zároveň kortikoliberin zvyšuje sekreci somatostatinu, který zabraňuje uvolňování GH z adenohypofýzy (Raza et al. 1998).

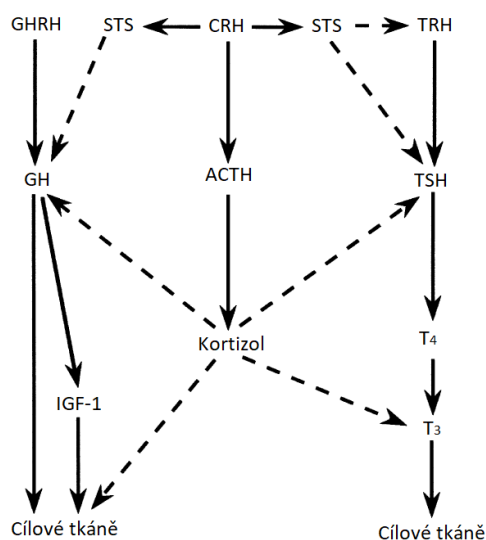


Obrázek 4. Schéma osy GH - IGF-1. Upraveno dle Hermanussen (2013).

2.3.3 Tyreoidální osa

Funkce štítné žlázy je při stresu snížena. Při aktivaci osy HPA dojde k úbytku produkce thyreotropin uvolňujícího hormonu (TRH) a thyreotropního hormonu (TSH) díky působení somatostatinu, jehož sekrece je při stresu stimulována kortikoliberinem (Chrousos 1997; Raza et al. 1998). Kortikoliberin, jak bylo zjištěno na ovčím modelu, pravděpodobně působí stimulačně v místě axonálního zakončení somatostatin uvolňujících buněk hypotalamu

(Peterfreund a Vale 1983). Zároveň glukokortikoidy supresí enzymu 5'-dejodázy snižují přeměnu relativně inaktivního thyroxinu (T4) na biologicky aktivní trijodothyronin (T3) (Tsigos a Chrousos 2002).



Obrázek 3. Interakce osy HPA s růstovou a tyreoidální osou. Upraveno dle Chrousos (1997).

Tyreoidální hormony mají nezanedbatelný vliv na růst. Regulují syntézu a sekreci růstového hormonu působením na hypotalamus a hypofýzu. Deficit tyreoidálních hormonů, způsobený například stresem, prokazatelně snižuje sekreci růstového hormonu. Hypotyreóza je také spojována se snížením citlivosti hypofýzy na GHRH (Kamegai et al. 2001). Následky hypotyreózy na osifikaci růstové ploténky dítěte byly poprvé popsány v roce 1941 dětským endokrinologem Lawsonem Wilkinsem (Wilkins 1941). Ve své práci popsal 25 pacientů, u kterých nedostatek tyreoidálních hormonů vyvolal růstovou restrikcí a disproportionality způsobenou narušeným vývinem dlouhých kostí. Tomuto tématu se dále věnovalo mnoho autorů jako například Simpson et al. (1950), Mosekilde et al. (1990) a další. Kvistad et al. (2004) zaznamenal případ rodiny s mutací genu pro tyreoidální receptor beta (TRβ), způsobující narušení růstu a maturace kostí. U dětí s hypertyreózou byl naopak popsán zrychlený růst (Massa et al. 1992).

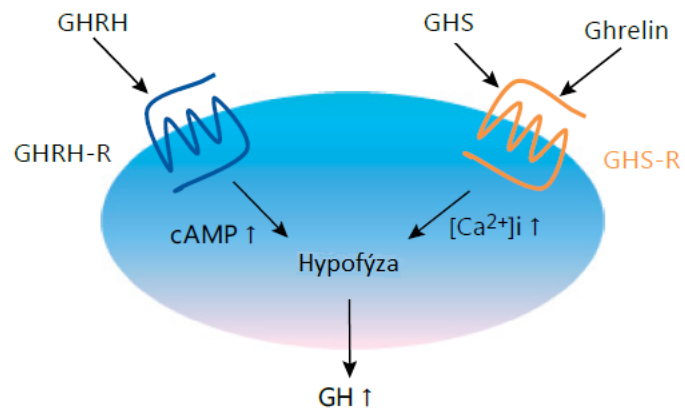
Hormony štítné žlázy jsou dále nezbytné pro správný vývoj kostní tkáně a osifikaci růstové ploténky. Na chondrocyty a osteoblasty působí pomocí receptorů pro tyreoidální hormony. Přesné mechanismy zatím nejsou známy. Díky pokusům in vitro je však dokázáno, že pokud vystavíme osteoblasty dávce T3, výrazně se zvýší hladiny markerů aktivity

osteoblastů, jako je například osteokalcin, alkalická fosfatáza, kolagen typu I a osteoprotegerin. Také se v osteoblastech zvýší produkce růstového faktoru IGF-1, který má výrazný proliferační účinek a umožňuje růst kosti. Tyreoidální hormony jsou dále nezbytné pro osifikační procesy v růstové ploténce. Trijódthyronin inhibuje proliferaci chondrocytů a způsobuje jejich předčasnou terminální hypertrofickou diferenciaci a nahrazení kostní tkáně. Tento jev byl prokázán na myším modelu s nefunkčními receptory pro tyroidní hormony. Snížená hladina hormonů štítné žlázy u dětí způsobuje nedostatečnou remodelaci kostí a celkově se projeví opožděnou kostní maturací, která vede k růstové retardaci (Lakatos et al. 2020).

2.3.4 Růstová osa a ghrelin

Většina ghreluinu vzniká v P/D₁ buňkách žaludečního dna. Jeho sekrece je však běžná i v jiných lidských tkáních, jako například tenké střevo, hypothalamus, hypofýza, plíce, kostní tkáň, ledviny a placenta. Hraje klíčovou roli při regulaci chuti k jídlu a glukózové homeostázy (Abdalla 2015). Plazmatická koncentrace ghreluinu se při vystavení stresu zvyšuje paralelně s hladinou kortizolu v séru (Azzam et al. 2017). V poslední době je intenzivně zkoumán jeho vliv na růst (Goldstein et al. 2011; Kojima a Kangawa 2010; Liu, Garcia a Korbonits 2011). Působí na receptory pro sekretagogy růstového hormonu (GHS-R), které se nachází na somatotropních buňkách hypofýzy. Tím způsobí zvýšení intracelulární hladiny Ca²⁺ a transkripce genu pro růstový hormon. Mutace receptoru pro sekretagogy růstového hormonu způsobuje růstovou retardaci (Perchard a Clayton 2017). Na ovčím modelu je též potvrzen stimulační vliv ghreluinu na sekreci GHRH v hypothalamu (Guillaume et al. 1994).

Ghrelin má také přímý vliv na kostní tkáň. Na myším modelu bylo potvrzeno, že podporuje proliferaci osteoblastů působením na receptory GHS-R1a na jejich povrchu. Dále zvyšuje expresi diferenciačních markerů osteoblastů, aktivitu alkalické fosfatázy a akumulaci vápníku v extracelulární matrix. Ghrelin také u zkoumaných myší prokazatelně zvýšil minerální denzitu kostní tkáně (Fukushima et al. 2005). Studie s lidskými osteoblasty ukázaly, že ghrelin stimuluje jejich proliferaci pravděpodobně prostřednictvím auto/parakrinního mechanismu (Delhanty, Eerden, a Leeuwen 2014).



Obrázek 5. Regulace uvolňování růstového hormonu z hypofýzy. Upraveno dle Perchard a Clayton (2017).

3 Vliv psychosociálního a emocionálního stresu/deprivace na růst a vývoj dítěte

3.1 Historie

Problematika duševního strádání není novinkou. Zmínky můžeme nalézt například ve starých pověstech. Jedna z pověstí z 12. století vypráví o Fridrichu II. Štaufském, který se snažil zjistit, jakou řečí začnou mluvit děti bez zásahu dospělých. Vycházel z předpokladu, že člověku dává duši, a tedy i řeč, Bůh. Odkoupil novorozené děti matek z různě mluvících zemí a umístil je do izolace. Chůvám nařídil, aby děti kojily a koupaly je, ale aby na mě v žádném případě nemluvily, nehladily je a nemazlily se s nimi. K císařově překvapení nejen že děti nezačaly mluvit vůbec, ale také strádaly, byly nemocné a některé dokonce zemřely. Z pokusu vyvodil, že bez láskyplné péče se dítě nikdy nestane úplným člověkem (Matějček a Langmeier 2011).

K podobným závěrům došel v roce 1936 říšský vůdce SS Heinrich L. Himmler během projektu Lebensborn. Ve snaze vychovat dokonalého člověka dle nacistických ideologických představ, vytvořil výchovnou jednotku, která neuznávala tradiční rodinu. "Rasově způsobilé ženy" zde počaly své děti a péči o ně přenechaly instituci. Děti měly k dispozici nadstandardní lékařskou péči a stravu. Jedním z poznatků celého projektu byl fakt, že děti vychované citově chladnými ošetřovatelkami zaostávaly ve vývoji a byly častěji nemocné (Thompson 1971).

Jednou ze zásadních prací na toto téma byl článek s názvem „Hospitalismus“ od Reného A. Spitze (1945). Tento termín popisuje poškození těla a mysli, které je způsobeno dlouhodobým pobytem dítěte v citově „sterilním“ prostředí nemocnice či kojeneckého ústavu. Ve své práci uvádí, že úmrtnost dětí v Amerických kojeneckých ústavech je zhruba 10%. Děti, které ústavní péči přežijí však vykazují bez výjimky poruchy chování a zaostávají ve vývoji. Tento jev dává za vinu dvěma faktorům: nedostatku stimulace dítěte a nepřítomnosti pečující matky.

Zajímavý fenomén popsali ve své knize „Výpravy za člověkem“ dětské psychologové Zdeněk Matějček a Josef Langmeier (Matějček a Langmeier 1981). Vysledovali, že ze skupiny dětí v kojeneckém ústavu nejlépe prospívalo to, které mělo postýlku umístěnou u dveří. Získávalo totiž oční a fyzický kontakt osob, které přicházely mnohem častěji než ostatní děti.

Z uvedených příkladů je jasné, že děti ke správnému vývinu potřebují péči a emocionální vřelost rodiny. Moderní pohled a mechanismus jakým psychická deprivace působí na dítě bude rozepsán v dalších kapitolách.

3.2 Definice pojmu psychická deprivace

Psychická deprivace bývá označována mnoha pojmy. Běžně se používá například psychické hladovění (psychological starvation), psychická karence (carence mentale) nebo mentální či emocionální deprivace. Všechny tyto výrazy popisují stav vzniklý nepříznivou životní situací, který má za následek dlouhodobé, nedostatečné uspokojení základních psychických potřeb subjektu. Následkem je narušení psychického a fyzického vývoje (David 1992).

Pyramidu základních lidských potřeb sestavil v roce 1943 americký psycholog Abraham Maslow (1943). Nejzákladnější jsou potřeby fyziologické (příjem potravy a vody, dýchání, vyměšování a další), které jsou nepostradatelné. V dalších patrech následují psychologické potřeby: potřeba bezpečí a jistoty, potřeba lásky a sounáležitosti, potřeba uznání a úcty a jako poslední potřeba seberealizace. Tyto potřeby podléhají individuální proměnlivosti a jsou ovlivněny kulturním zázemím.



Obrázek 6. Schéma Maslowovy pyramidy potřeb (URL2).

Potřeby dětí a dospělých se výrazně liší. Základní psychické potřeby dětí popsali ve své práci Langmeier a Matějček (2011). První psychickou potřebou je potřeba vnější stimulace, která je vyžadována ve všech vývojových obdobích. Její nedostatek i přebytek má negativní

následky. Druhou základní potřebou je potřeba vnější struktury. Dítě potřebuje znát uspořádání světa kolem sebe. Zjišťuje, jak věci fungují a jaký mají význam. Tato potřeba se také vyskytuje ve všech vývojových obdobích. Třetí základní potřebou je potřeba specifického sociálního objektu. Takovým objektem je běžně zprvu matka. S touto osobou si dítě vytváří silné psychické pouto. Čím je dítě starší, tím více pout dokáže vytvořit s lidmi okolo sebe. Čtvrtou základní potřebou je potřeba osobně sociálního významu. Je to potřeba nezávislosti, sebenaplnění a zajištění osobní integrity. Tato potřeba se opět s věkem rozvíjí. Dítě se tak postupně stává samostatnou jednotkou.

3.3 Vliv psychické deprivace na somatický vývoj dítěte

Jedním z prvních autorů zmiňujících se o vlivu psychické deprivace na somatický vývoj byl Harry Bakwin. Uvedl, že emoční deprivace dětí v kojeneckých ústavech vzniklá nepřítomností matky má za následek častější výskyt nemocí a zvýšenou mortalitu (Bakwin 1949). V následujících letech tuto myšlenku rozvinulo mnoho dalších autorů. Ti spojovali emocionální deprivaci s narušením růstu a vývoje dítěte. Zabývali se syndromem tzv. psychosociálně malé postavy (Gohlke, Frazer a Stanhope 2004; Kaufman et al. 1997; Powell, Brasel a Blizzard 1967; Rayner a Rudd 1973).

3.4 Syndrom psychosociálně malé postavy

Syndrom psychosociálně malé postavy (Psychosocial short stature – PSS) je v literatuře popisován mnoha termíny. Kromě PSS se také běžně používá „psychosocial dwarfism“, „litter digging syndrome“, „hospitalism“, „abandonism“, „reversible hyposomatotropism“ a další (Muñoz-Hoyos et al. 2011). PSS se vyznačuje selháním růstu a vývoje dítěte bez organické příčiny, způsobený psychosociální deprivací (Khadilkar et al. 1998). Nejčastěji se týká dětí vyrůstajících v emocionálně nehostinném domácím prostředí a sociálně deprivovaných dětí v dětských domovech či kojeneckých ústavech (Skuse et al. 1996).

Soubor popisovaných příznaků je značně heterogenní. Proto sledované případy dělíme na dva základní typy (I a II) podle věku pacienta. Do prvního typu řadíme děti mladší dvou let (novorozenecké a kojenecké období). Původem selhání růstu u prvního typu je pravděpodobně nutriční neprospívání. Do druhého typu spadají děti starší dvou let (Blizzard a Bulatovic 1992). Ty většinou vykazují snížené hladiny růstového hormonu, serotoninu, melatoninu, β -endorfinu a ACTH (Muñoz-Hoyos et al. 2011). Na léčbu růstovým hormonem

pacienti zpravidla nereagují. Existují výjimky, které snížený růstový hormon nemají. Je tedy pravděpodobné, že stres negativně ovlivňuje přímo cílové tkáně, ve kterých růst probíhá, jako jsou kosti a svaly. U dětí s druhým typem PSS můžeme také pozorovat pestrou škálu patologického chování jako je například hyperfagie, vyjídání odpadkových košů, kradení jídla, pití ze záchodové mísy, přejídání a následné zvracení, stydlivost, úzkost, deprese a záchvaty vzteku (Blizzard a Bulatovic 1992). Děti s PSS II. typu mající příznaky poruchy příjmu potravy řadíme do podskupiny s názvem „Hyperphagic short stature“ (HPP) (Skuse et al. 1996).

3.4.1 Mechanismus způsobující růstovou retardaci u PSS

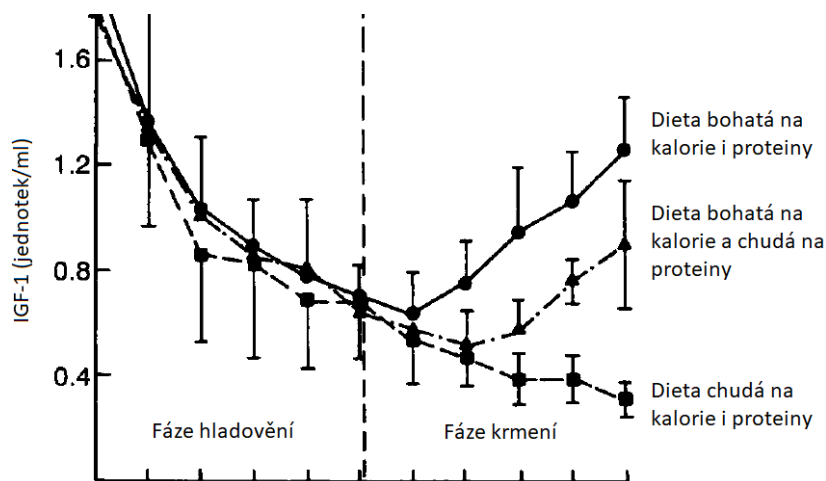
Růst dítěte je komplexní, multifaktoriální proces, který je závislý na správné výživě a adekvátní produkci růstových faktorů. Obě tyto složky jsou ovlivnitelné prostředím. Přesný mechanismus vzniku PSS není dosud znám. Vyskytlo se však několik teorií, které by mohly alespoň z části nastínit, jak psychosociální stres na růst dítěte působí.

3.4.1.1 Malnutrice

Dostatečný přísun makro- a mikronutrientů je zásadní pro růst a vývoj dítěte. Jejich nedostatek je primární příčinou PSS typu I (Boersma a Wit 1997). Během nejrychlejší růstové fáze v době od narození do 18 měsíců se i malý výživový deficit výrazně projeví na růstu a vývoji. Děti, které nejsou dostatečně stimulované péčí jsou často depresivní, apatické a mají výrazně snížený apetit. I v případech, kdy dítě chuť k jídlu nepostrádá, je otázkou, zda dostane příležitost přijmout dostatečnou porci, protože je odkázané na krmení druhou osobou. Tento problém je častý v kojeneckých ústavech, kde má vychovatel na starosti krmení více dětí. V takových podmínkách je dítě krmeno kratší dobu a s menší trpělivostí. Nestihne tedy přijmout dostatečné množství jídla (Johnson a Gunnar 2011).

Při pokusech na myším modelu bylo vypořádováno, že při hladovění se výrazně snižuje hladina IGF-1 v séru. Pokud je myším po období hladovění jídlo znovu podáváno, hladina IGF-1 se opět zvýší. Rychlost návratu se však výrazně liší u diet s různým obsahem proteinů a kalorií (obrázek 7). Dieta bohatá na proteiny a kalorie napomáhá návratu k normální hladině IGF-1 nejúčinněji. Pátý den krmení hladina dosáhla 70 % hodnoty před hladověním. Dieta bohatá na kalorie a chudá na proteiny po pěti dnech dosáhla jen na 50 % původní hodnoty. Dieta chudá na kalorie i proteiny hladinu vůbec nezvýšila, naopak došlo k dalšímu poklesu. Důležitost kalorického příjmu při regulaci IGF-1 potvrzuje prahová hodnota 11kcal/kg/den.

Pokud je kalorický příjem nižší, optimální příjem proteinu hladinu IGF-1 po hladovění nezvýší (Thissen, Underwood a Ketelslegers 1999).



Obrázek 7. Sérová hladina IGF-1 během fáze hladovění a fáze krmení třemi různými dietami. Upraveno dle Thissen (1999).

3.4.1.2 Teorie spojené s růstovou retardací u PSS II. typu

Raza (1998) ve své studii na lidech simuloval stresovou odpověď organismu podáním dávky CRH nitrožilně. Výsledkem bylo snížení odpovědi organismu na GHRH a snížení hladiny GH v séru. To by vysvětlovalo typickou nízkou hladinu GH u PSS typu II. Zároveň zjistil, že kortikoliberin zvyšuje sekreci somatostatinu, který blokuje syntézu i uvolňování GH z hypofýzy.

Johnson a Gunnar (2011) uvádí, že mechanismus zahrnuje snížení počtu CRH receptorů v hypofýze, které je způsobeno dlouhodobým vystavením stresu, a tedy vysokým hladinám CRH. Také zmiňuje, že kortizol působí na játra a vytváří rezistenci k GH, čímž inhibuje syntézu IGF-1. Následkem je rozvoj růstové retardace.

Několik dalších studií se také zaměřilo na působení glukokortikoidů na osu GH-IGF-1. Díky pokusům na myších modelech se zjistilo, že dlouhodobě zvýšená hladina glukokortikoidů způsobuje snížení exprese genu pro IGF-1 v chondrocytech růstové ploténky. Také výrazně zvyšuje počet apoptotických buněk v hypertrofické zóně (Smink et al. 2003). Možným mechanismem glukokortikoidy indukované apoptózy je aktivace kaspázy 3 a suprese Bcl-2 (Espina et al. 2008; Chrysis, Ritzen a Sävendahl 2003). Glukokortikoidy dále blokují aktivaci GHR a IGF-1 receptorů v chondrocytech růstové chrupavky a snižují expresi těchto receptorů

(Wong et al. 2016). Působením glukokortikoidů také dochází k inhibici vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) v chondrocytech, čímž zabrání proniknutí krevních cév do osifikačního centra, což je zásadní pro růst a následnou osifikaci (Smink et al. 2003).

Další studie ukazují, že významný vliv na růst má neuropeptid Y (NPY). Již v 80. letech 20. století bylo dokázáno, že NPY výrazně inhibuje sekreci GH z lidských somatotropních buněk hypofýzy in vitro (Adams et al. 1987). U myši po oboustranné adrenalectomii bylo dokázáno, že stresem indukovaná sekrece NPY je nezávislá na ose HPA (Castagné et al. 1987). Hladiny NPY v plazmě se při vystavení psychickému stresu výrazně zvyšují (Zukowska-Grojec a Vaz 1988). Dlouhodobé vystavení stresu také způsobuje zvýšení hladiny NPY v paraventriculárním jádru hypotalamu (Rybkin et al. 1997). Je tedy pravděpodobné, že NPY negativně ovlivňuje sekreci GH také skrze působení na neurosekreční neurony GHRH. Při mikroskopickém pozorování buněk obloukovitého jádra hypotalamu (*nucleus arcuatus*) člověka byla objevena synaptická spojení varikózně zduřených axonálních zakončení NPY neuronů a těl neurosekrečních neuronů pro GHRH. Tato spojení by mohla představovat morfologický základ pro psychosociální růstovou retardaci (Deltondo et al. 2008).

Později byla tato teorie rozšířena. Neuropeptid Y pravděpodobně není jediný neurotransmiter, který negativně ovlivňuje sekreci GHRH u člověka. Výzkum prokázal, že těla GHRH neuronů tvoří synaptická spojení i s dopaminergními neurony (Rotoli et al. 2011).

3.4.2 Catch-up růst u dětí s PSS

Pokud se dětem dostane náležitá péče a dojde k odstranění psychosociálního stresu, hladiny hormonů se normalizují a nastává spontánní catch-up růst (Skuse et al. 1996). Jde o zvýšenou růstovou rychlost nad limit normality pro daný věk, která se objevuje po období inhibice růstu. Většina pacientů dosáhne dolní hranice střední výšky rodičů (Gohlke a Stanhope 2002). Tento jev byl prokázán mnoha studiemi dětí, které se dostaly do péče adoptivní či pěstounské rodiny (King a Taitz 1985; Wyatt, Simms a Horwitz 1997; Olivan Gonzalvo 2003). Meta-analýza ukázala, že adoptované děti během 12ti měsíců od adopce v růstu téměř dohnaly své vrstevníky (tzv. kompenzační catch-up růst). Stejně tendence byly pozorovány v nárůstu hmotnostních parametrů (Van Ijzendoorn, Bakermans-Kranenburg, a Juffer 2007).

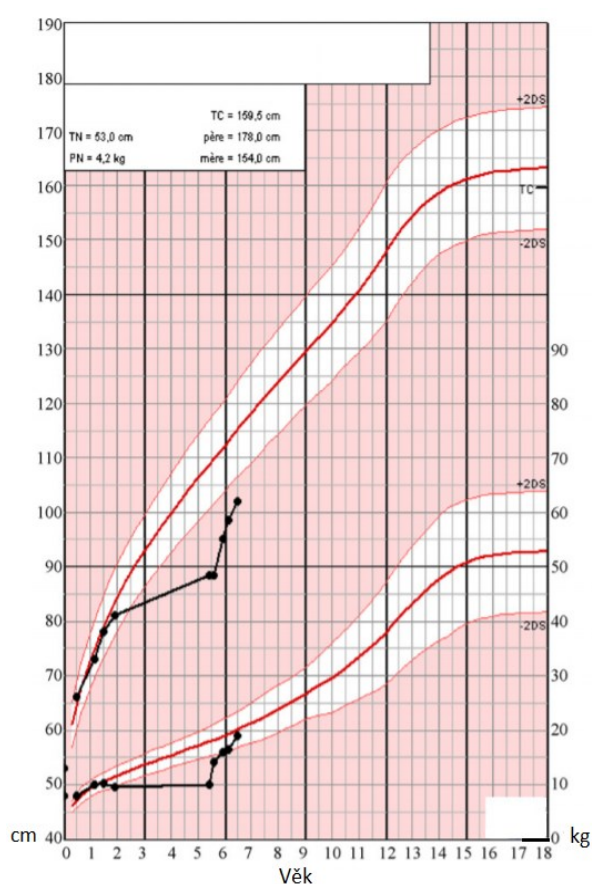
4 Kazuistika PSS

První případ se týká 12 měsíců starého chlapce. Narodil se s váhou 3,2 kg a délkou 51 cm. Jeho matka byla samoživitelka a měla další dvě starší děti. Získávala podporu od státu. Tvrdila, že má své děti ráda, ale byla neorganizovaná a přetížená povinnostmi. Chlapec dostával 5x denně 250g umělého mléka a 2x denně dětskou výživu. Matka však dítě při krmení nedržela. Opírala lahev tak, aby byla dítěti na dosah. Pokud chlapec přestal sát, znovu mu lahev nenabízela. Jeho hmotnost ve 12ti měsících byla 7,4 kg a délka 69,0 cm (pod 3. percentilem). Hmotnostně – výškový poměr byl mezi 25. až 50. percentilem. Jeho psychomotorický vývoj byl opožděný. Lékař doporučil matce, aby dítě při krmení držela a věnovala mu veškerou svou pozornost. Po 60 dnech krmení na ruce přibral 3,0 kg a vyrostl o 7,5 cm (25. percentil). Také udělal velký pokrok v mentálním a sociálním vývoji. Při dalších kontrolách jeho růst odpovídal normální křivce růstu. Soudě dle věku a sledovaných příznaků, byla u tohoto chlapce pravděpodobná diagnóza PSS I. typu (Blizzard a Bulatovic 1992).

Druhý případ popisuje dívku ve věku 15,3 let. O konzultaci požádal její psychiatr. Měl podezření na selhání růstu a sexuální infantilismus. Rodina, ve které vyrůstala, byla rozvrácená mnoho let a emocionálně nestabilní. Projevil se narušený vztah s otcem. Pacientka odmítala spolupracovat s lékaři, mluvila jen s lékařkami. Měla problémy s učením. Ve věku 7-8 let chodila pít ze záchodové mísy a ujídala granule ze psí misky. Její výška v 15ti letech odpovídala výšce 9,5 leté dívky a kostní věk byl odhadnut na 10 let. Arginin-inzulinový test vyprovokoval jen zanedbatelné množství růstového hormonu. Metyraonový test byl abnormálně nízký, což poukazovalo na deficit syntézy ACTH. Hladina tyroxinu byla na spodní hranici normy. Sérové hladiny LH a FSH odpovídaly prepubertálním hodnotám. Po měsíci hospitalizace vyrostla o 2,5 cm a objevila se elevace prsu a prsní bradavky. Ve věku 16,0 let odpovídala její výška 11 rokům a kostní věk odpovídal 13 rokům (biologické opoždění o 3 roky). Při poslední kontrole v 16,9ti letech odpovídal její výškový věk 12 rokům (tj. 3. percentil). Rozvoj prsu i pubického ochlupení byl na 4. stupni Tannerovy škály, tedy preadultní. Zůstala emocionálně nestabilní. Uvedený profil odpovídá diagnóze - PSS II. typu (Blizzard a Bulatovic 1992).

Třetí případ zkoumá růst a vývoj 5leté dívky. Její matka přiznala sociální problémy v rodině. Početí holčičky nebylo plánované. S dítětem udržovala jen minimální oční a fyzický kontakt a neprojevovala citovou náklonnost. První endokrinologickou prohlídku absolvovala

v 5ti letech a 9ti měsících. V té době vážila 9,9 kg a měřila 88,5 cm což odpovídá hodnotám 2letého dítěte. Hmotnostně-výškový poměr byl pod třetím percentilem, tedy v pásmu astenie. Kostí věk byl odhadnut na 4 roky a 2 měsíce (biologické opoždění o 1,5 roku). Psychomotorický vývoj byl opožděn. Celkově působila apaticky a depresivně. Testy prokázaly sníženou hladinu IGF-1 a růstového hormonu. Po hospitalizaci a oddělení od matky začala být znovu aktivní, hravá a usměvavá. Projevila se hyperfagie. Hladina IGF-1 a GH se normalizovala a objevil se catch-up růst. Na poslední konzultaci v 6 letech a 2 měsících vážila 19 kg a měřila 102 cm. Její výška však zůstala pod 3. percentilem. Popsaný případ ve všech aspektech odpovídá rovněž diagnóze PSS II. typu (Mariani et al. 2010a).



Obrázek 8. Růstový profil dívky s PSS II. typu a následný catch-up růst. Upraveno dle Mariani (2010b).

5 Závěr

Postnatální růst a vývoj dítěte je výrazně ovlivněn vnějšími faktory. Dlouhodobá psychická a emoční deprivace působí negativně na růst a vývoj hlavně pomocí osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA). Významný vliv mají především glukokortikoidy, které přímo ovlivňují expresi genu pro IGF-1 v chondrocytech růstové ploténky a působí inhibičně v etážích regulačních os růstu (somatotropní, tyreoidální a gonadální).

Jedním ze stresem ovlivněných hormonů je ghrelin, jehož hladina při vystavení stresu stoupá paralelně s hladinou kortizolu v séru. Ghrelin působí na receptory pro sekretagogy růstového hormonu a zvyšuje transkripci genu pro růstový hormon. Studie s lidskými osteoblasty ukázaly, že ghrelin má také přímý proliferační účinek.

Další studie ukázaly, že při vystavení dítěte stresu má významný dopad neuropeptid Y (NPY), který má negativní vliv na sekreci GHRH.

Pro růst a vývoj je klíčový dostatečný kalorický příjem. Pokud je dítě zanedbáváno a pečující osoba není schopna poskytnout adekvátní stravu, může dojít k malnutrici. V některých případech, pokud dítě není dostatečně stimulované péčí, dochází ke vzniku deprese, apatie a snížení apetitu. Při pokusech na myším modelu bylo vypořádováno, že při hladovění se výrazně snižuje hladina IGF-1 v séru, což vede k růstové retardaci.

Pokud je zdroj psychosociálního stresu odstraněn a dítěti se dostane náležitá péče, hladiny hormonů se normalizují a ve většině případů nastává takzvaný kompenzační catch-up růst, který růstové zpomalení vyrovná. Dítě se tak vrací do geneticky determinovaného růstového pásma. Úspěch této růstové kompenzace a perspektiva dosažení cílové výšky v souladu s rodičovskou predikcí závisí na délce působení psychické deprivace a také věku, ve kterém působí. U dětí v období pubertálního spurtu již není čas na náležitou kompenzaci a negativní ovlivnění finální výšky tak může být již trvalé.

6 Seznam použité literatury

- Abdalla, Mona Mohamed Ibrahim. 2015. „Ghrelin – Physiological Functions and Regulation". *European Endocrinology* 11(2): 90–95.
- Adams, E. F. et al. 1987. „Neuropeptide Y Directly Inhibits Growth Hormone Secretion by Human Pituitary Somatotrophic Tumours". *Acta Endocrinologica* 115(1): 149–54.
- Anderson, Lloyd L., a Colin G. Scanes. 2012. „Nanobiology and Physiology of Growth Hormone Secretion". *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 237(2): 126–42.
- Azzam, I. et al. 2017. „Ghrelin Stimulation by Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Activation Depends on Increasing Cortisol Levels". *Endocrine Connections* 6(8): 847–55.
- Bakwin, Harry. 1949. „Emotional Deprivation in Infants". *The Journal of Pediatrics* 35(4): 512–21.
- Blizzard, Robert M., a AnaMaria Bulatovic. 1992. „12 Psychosocial short stature: a syndrome with many variables". *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 6(3): 687–712.
- Boersma, B., a J. M. Wit. 1997. „Catch-up Growth". *Endocrine Reviews* 18(5): 646–61.
- Burguera et al. 1990. „Dual and Selective Actions of Glucocorticoids upon Basal and Stimulated Growth Hormone Release in Man - Abstract - Neuroendocrinology 1990, Vol. 51, No. 1 - Karger Publishers".
- Calogero et al. 1988. „Multiple feedback regulatory loops upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion. Potential clinical implications. - PubMed - NCBI".
- Castagné, V., R. Corder, R. Gaillard, a P. Mormède. 1987. „Stress-Induced Changes of Circulating Neuropeptide Y in the Rat: Comparison with Catecholamines". *Regulatory Peptides* 19(1–2): 55–63.
- David, Henry P. 1992. „Born Unwanted: Long-Term Developmental Effects of Denied Abortion".
- De Bosscher, K., W. Vanden Berghe, a G. Haegeman. 2000. „Mechanisms of Anti-Inflammatory Action and of Immunosuppression by Glucocorticoids: Negative Interference of Activated Glucocorticoid Receptor with Transcription Factors". *Journal of Neuroimmunology* 109(1): 16–22.
- Delhanty, Patric J. D., Bram C. J. Eerden, a Johannes P. T. M. Leeuwen. 2014. „Ghrelin and Bone". *BioFactors* 40(1): 41–48.
- Deltondo, J. et al. 2008. „Associations between the Human Growth Hormone-Releasing Hormone- and Neuropeptide-Y-Immunoreactive Systems in the Human Diencephalon: A Possible Morphological Substrate of the Impact of Stress on Growth". *Neuroscience* 153(4): 1146–52.
- Diorio, D., V. Viau, a M. J. Meaney. 1993. „The Role of the Medial Prefrontal Cortex (Cingulate Gyrus) in the Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress". *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13(9): 3839–47.
- Espina, B., M. Liang, R. G. G. Russell, a P. A. Hulley. 2008. „Regulation of Bim in Glucocorticoid-Mediated Osteoblast Apoptosis". *Journal of Cellular Physiology* 215(2): 488–96.

- Fukushima, Nobuhiro et al. 2005. „Ghrelin Directly Regulates Bone Formation". *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20(5): 790–98.
- Gohlke, B. C., F. L. Frazer, a R. Stanhope. 2004. „Growth Hormone Secretion and Long-Term Growth Data in Children with Psychosocial Short Stature Treated by Different Changes in Environment". *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 17(4): 637–43.
- Gohlke, B. C., a R. Stanhope. 2002. „Final Height in Psychosocial Short Stature: Is There Complete Catch-Up?" *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 91(9): 961–65.
- Goldstein, J. L. et al. 2011. „Surviving Starvation: Essential Role of the Ghrelin-Growth Hormone Axis". *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 76: 121–27.
- Gray, Thackery S. 1991. „Amygdala: Role in autonomic and neuroendocrine responses to stress". In *Stress, neuropeptides, and systemic disease*, San Diego, CA, US: Academic Press, 37–53.
- Guillaume, V. et al. 1994. „Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Secretion Is Stimulated by a New GH-Releasing Hexapeptide in Sheep". *Endocrinology* 135(3): 1073–76.
- Hermanussen, M. 2013. 2013 *Auxology - Studying Human Growth and Development*. Stuttgart, Germany: Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung.
- Charmandari et al., Evangelia. 2005. „Endocrinology of the Stress Response". *Annual Review of Physiology* 67(1): 259–84.
- Chrousos, George P. 1997. „Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. - PubMed - NCBI".
- Chrysis, D., E. M. Ritzen, a L. Säwendahl. 2003. „Growth Retardation Induced by Dexamethasone Is Associated with Increased Apoptosis of the Growth Plate Chondrocytes". *The Journal of Endocrinology* 176(3): 331–37.
- Jansen et al. 1995. „Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response | Science".
- Johnson, Dana E., a Megan R. Gunnar. 2011. „Growth Failure in Institutionalized Children". *Monographs of the Society for Research in Child Development* 76(4): 92–126.
- Kamegai, J. et al. 2001. „Thyroid Hormones Regulate Pituitary Growth Hormone Secretagogue Receptor Gene Expression". *Journal of Neuroendocrinology* 13(3): 275–78.
- Kaufman, J. et al. 1997. „The Corticotropin-Releasing Hormone Challenge in Depressed Abused, Depressed Nonabused, and Normal Control Children". *Biological Psychiatry* 42(8): 669–79.
- Khadilkar, V. V., F. L. Frazer, D. H. Skuse, a R. Stanhope. 1998. „Metaphyseal Growth Arrest Lines in Psychosocial Short Stature". *Archives of Disease in Childhood* 79(3): 260–62.
- King, J. M., a L. S. Taitz. 1985. „Catch up Growth Following Abuse." *Archives of Disease in Childhood* 60(12): 1152.
- Knepper, MA, TH Kwon, a S Nielsen. 2015. „Molecular Physiology of Water Balance. - PubMed - NCBI".

- Kojima, Masayasu, a Kenji Kangawa. 2010. „Ghrelin: More than Endogenous Growth Hormone Secretagogue". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1200(1): 140–48.
- Kvistad, Per H., Kristian Løvås, Helge Boman, a Ole L. Myking. 2004. „Retarded Bone Growth in Thyroid Hormone Resistance. A Clinical Study of a Large Family with a Novel Thyroid Hormone Receptor Mutation". *European Journal of Endocrinology* 150(4): 425–30.
- Lakatos, P et al. 2020. „Thyroid Hormones, Glucocorticoids, Insulin, and Bone | SpringerLink".
- Liu, Boyang, Edwin A. Garcia, a Márta Korbonits. 2011. „Genetic Studies on the Ghrelin, Growth Hormone Secretagogue Receptor (GHSR) and Ghrelin O-Acyl Transferase (GOAT) Genes". *Peptides* 32(11): 2191–2207.
- Mack, Sarah et al. 2013. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw Hill Professional.
- Mackie, E. J., L. Tatarczuch, a M. Mirams. 2011. „The Skeleton: A Multi-Functional Complex Organ: The Growth Plate Chondrocyte and Endochondral Ossification". *The Journal of Endocrinology* 211(2): 109–21.
- Mariani, A., S. Chalies, C. Jeandel, a M. Rodière. 2010a. „[Psychosocial dwarfism, a reality: Case report]". *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie* 17(5): 486–90.
- . 2010b. „[Psychosocial dwarfism, a reality: Case report]". *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie* 17(5): 486–90.
- Maslow, A. H. 1943. „A theory of human motivation". *Psychological Review* 50(4): 370–96.
- Massa, G., F. de Zegher, L. Doms, a M. Vanderschueren-Lodeweyckx. 1992. „Hyperthyroidism Accelerates Growth in Turner's Syndrome". *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 81(4): 362–64.
- Matějček, a Langmeier. 2011. *Psychická deprivace v dětství*. Karolinum Press.
- Matějček, Zdeňek, a Josef Langmeier. 1981. *Výpravy za člověkem*. Odeon.
- Mosekilde, Leif, Erik Fink Eriksen, a Peder Charles. 1990. „Effects of Thyroid Hormones on Bone and Mineral Metabolism". *Endocrinology and Metabolism Clinics* 19(1): 35–63.
- Muñoz-Hoyos, Antonio et al. 2011. „Psychosocial Dwarfism: Psychopathological Aspects and Putative Neuroendocrine Markers". *Psychiatry Research* 188(1): 96–101.
- Nikolarakis et al. 1986. „Stimulation of hypothalamic beta-endorphin and dynorphin release by corticotropin-releasing factor (in vitro). - PubMed - NCBI".
- Oliván Gonzalvo, Gonzalo. 2003. „Catch-up growth assessment in long-term physically neglected and emotionally abused preschool age male children". *Child abuse & neglect* 27: 103–8.
- Perchard, Reena, a Peter E. Clayton. 2017. „Ghrelin and Growth". *Endocrine Development* 32: 74–86.
- Peterfreund, R. A., a W. W. Vale. 1983. „Ovine Corticotropin-Releasing Factor Stimulates Somatostatin Secretion from Cultured Brain Cells". *Endocrinology* 112(4): 1275–78.

- Peters, Achim, a Bruce McEwen. 2012. „Introduction for the allostatic load special issue". *Physiology & behavior* 106: 1–4.
- Powell, G. F., J. A. Brasel, a R. M. Blizzard. 1967. „Emotional Deprivation and Growth Retardation Simulating Idiopathic Hypopituitarism". *New England Journal of Medicine* 276(23): 1271–78.
- Ranabir, Salam, a K. Reetu. 2011. „Stress and hormones". *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 15(1): 18–22.
- Rayner, P. H. W., a B. T. Rudd. 1973. „Emotional Deprivation in Three Siblings Associated with Functional Pituitary Growth Hormone Deficiency". *Journal of Paediatrics and Child Health* 9(2): 79–84.
- Raza et al. 1998. „Direct effects of corticotrophin-releasing hormone on stimulated growth hormone secretion. - PubMed - NCBI".
- Rivier et al. 1986. „Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. - PubMed - NCBI".
- Robson, Helen, Thomas Siebler, Stephen M. Shalet, a Graham R. Williams. 2002. „Interactions between GH, IGF-I, Glucocorticoids, and Thyroid Hormones during Skeletal Growth". *Pediatric Research* 52(2): 137–47.
- Romero, Michael L., a Luke K. Butler. 2007. „Endocrinology of Stress". *International Journal of Comparative Psychology* 20(2).
- Rotoli, Giorgio et al. 2011. „Catecholaminergic Axonal Varicosities Appear to Innervate Growth Hormone-Releasing Hormone-Immunoreactive Neurons in the Human Hypothalamus: The Possible Morphological Substrate of the Stress-Suppressed Growth". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96(10): E1606-1611.
- Rybkin, I. I. et al. 1997. „Effect of Restraint Stress on Food Intake and Body Weight Is Determined by Time of Day". *The American Journal of Physiology* 273(5): R1612-1622.
- Selye, Hans. 1956. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill.
- . 1973. „The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones". *American Scientist* 61(6): 692–99.
- Simpson, Miriam E., C. Willet Asling, a Herbert M. Evans. 1950. „Some Endocrine Influences on Skeletal Growth and Differentiation". *The Yale Journal of Biology and Medicine* 23(1): 1.b1-27.
- Skuse, D. et al. 1996. „A New Stress-Related Syndrome of Growth Failure and Hyperphagia in Children, Associated with Reversibility of Growth-Hormone Insufficiency". *Lancet (London, England)* 348(9024): 353–58.
- Smink, JJ et al. 2003. „Short-term glucocorticoid treatment of prepubertal mice decreases growth and IGF-I expression in the growth plate in: *Journal of Endocrinology* Volume 177 Issue 3 (2003)".
- Spitz, Rene A. 1945. „Hospitalism". *The Psychoanalytic Study of the Child* 1(1): 53–74.

- Thissen, Jean-Paul, Louis E. Underwood, a Jean-Marie Ketelslegers. 1999. „Regulation of Insulin-like Growth Factor-I in Starvation and Injury". *Nutrition Reviews* 57(6): 167–76.
- Thompson, Larry V. 1971. „Lebensborn and the Eugenics Policy of the Reichsführer-SS". *Central European History* 4(1): 54–77.
- Tsigos, Constantine, a George P. Chrousos. 2002. „Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress". *Journal of Psychosomatic Research* 53(4): 865–71.
- Ulrich-Lai, Yvonne M., a William C. Engeland. 2005. „Chapter 4.2 - Sympatho-Adrenal Activity and Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Regulation". In *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences*, Handbook of Stress and the Brain, ed. T. Steckler, N. H. Kalin, a J. M. H. M. Reul. Elsevier, 419–35.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921070905800240> (5. srpen 2020).
- Ulrich-Lai, Yvonne M., a James P. Herman. 2009. „Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses". *Nature Reviews Neuroscience* 10(6): 397–409.
- Van Ijzendoorn, Marinus H., Marian J. Bakermans-Kranenburg, a Femmie Juffer. 2007. „Plasticity of Growth in Height, Weight, and Head Circumference: Meta-Analytic Evidence of Massive Catch-up after International Adoption". *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP* 28(4): 334–43.
- Vesterlund, M., F. Zadjali, a T. Persson. 2011. „The SOCS2 Ubiquitin Ligase Complex Regulates Growth Hormone Receptor Levels".
- Wilkins, Lawson. 1941. „EPIPHYSIAL DYSGENESIS ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM". *American Journal of Diseases of Children* 61(1): 13–34.
- Wong, SC et al. 2016. „Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Fut... - PubMed - NCBI".
- Wyatt, David T., Mark D. Simms, a Sarah M. Horwitz. 1997. „Widespread Growth Retardation and Variable Growth Recovery in Foster Children in the First Year After Initial Placement". *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 151(8): 813–16.
- Zukowska-Grojec, Z., a A. C. Vaz. 1988. „Role of Neuropeptide Y (NPY) in Cardiovascular Responses to Stress". *Synapse (New York, N.Y.)* 2(3): 293–98.

7 Internetové zdroje

- URL1 <https://www.lifestylematrix.com/blog/blogguilliams2015/>
- URL2 <http://www.financeproradost.cz/clanek/3-tajemstvi-o-penezich>